

依折麦布联合阿托伐他汀对 2 型糖尿病患者 ApoB/ApoA1 的影响

田 婷*, 余江毅

(江苏省中医院内分泌科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: 探讨依折麦布联合阿托伐他汀(10 mg/d+10 mg/d)与阿托伐他汀(20 mg/d)单药治疗对 2 型糖尿病患者 ApoB/ApoA1 的影响。方法: 90 例 2 型糖尿病合并血脂异常患者[低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)>2.6 mmol/L]随机分为 2 组: 联合组 42 例, 在常规治疗基础上服用依折麦布和阿托伐他汀各 10 mg/d; 他汀组 48 例, 在常规治疗基础上服用阿托伐他汀 20 mg/d, 共 12 周。观察 2 组患者治疗前后的 ApoB/ApoA1、血脂、血糖水平变化及不良反应。结果: 治疗 12 周后, 只有联合组 ApoB/ApoA1 值较治疗前显著降低($P < 0.01$); 两组 LDL-C、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)均较治疗前显著降低($P < 0.01$), 且联合组较他汀组下降更明显($P < 0.05$); 两组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)均较治疗前升高, 但组间差异无统计学意义。治疗前后两组空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(Scr)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及肌酸激酶(CK)无明显变化。结论: 依折麦布联合阿托伐他汀能够更好地改善 2 型糖尿病患者的血脂谱, 可能较他汀单药治疗更有效降低患者发生心血管并发症的风险。

[关键词] 依折麦布; 阿托伐他汀; 2 型糖尿病; ApoB/ApoA1

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)10-1222-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20161015

心血管疾病是 2 型糖尿病患者死亡的主要原因。与非糖尿病人群相比, 糖尿病患者发生心血管疾病的风险增加 2~4 倍, 这种危险性增加与血脂异常密切相关^[1-2]。纳入全国 104 家医院共 25 817 例 2 型糖尿病患者的横断面调查研究显示: 近 50% 的 2 型糖尿病患者伴有血脂异常, 其中仅 23.1% 接受了调脂治疗, 而治疗达标率更低^[3]。及早发现并干预血脂异常可减少 2 型糖尿病患者心血管事件、降低病死率, 治疗意义与控制血糖相当。使用他汀类药物降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是长久以来血脂异常干预的核心策略, 但大量临床试验已证实, 即使 LDL-C 达标, 2 型糖尿病患者仍存在较高的心血管残留风险(residual risk)^[4]。因此, 寻求 LDL-C 外新的靶点, 对心血管残留风险进行干预和管理, 有望进一步降低 2 型糖尿病患者的血管风险。

近年研究表明, 载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 和载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 均是动脉粥样硬化非常强的预测因子, 两者的比值 ApoB/ApoA1 反映了致动脉粥样硬化因素和抗动脉粥样硬化因素的综合效应, 对心血管疾病风险的预

测优于 LDL-C 等常规脂质指标^[5-6]。依折麦布与他汀类药物作用机制具有互补效应, 两者联合使用可针对胆固醇吸收及合成的双重环节进行调节, 同时避免了使用大剂量他汀所致的严重不良反应事件。尽管 IMPROVE-IT 等大量研究已证实依折麦布联合他汀治疗能显著降低 2 型糖尿病患者 LDL-C 水平, 但对 ApoB/ApoA1 的影响研究甚少, 结论尚有争议。本研究旨在探讨依折麦布联合阿托伐他汀与阿托伐他汀单药治疗对 2 型糖尿病患者 ApoB/ApoA1 的影响, 并评估临床调脂疗效及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2014 年 1 月—2015 年 6 月于本院就诊的 2 型糖尿病合并血脂异常的患者 90 例为研究对象, 符合知情同意原则。纳入标准: ①符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断及分型标准, 且血糖控制平稳, 糖化血红蛋白(HbA1c) < 8.0%; ② LDL-C > 2.6 mmol/L, 近期末服用影响脂代谢的药物。排除标准: ①家族性高胆固醇血症; ②甲状腺功能减退症、肾功能不全等其他引起血脂异常的疾病; ③对依折麦布或他汀类药物不能耐受; ④糖尿病急性并发症; ⑤妊娠及哺乳期; ⑥严重感染、肿瘤及合并心、脑、肝、肾等严重疾病不能完成试验者。

[基金项目] 南京市科技计划项目(201402012)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: tiantingha@126.com

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

入选 90 例患者均给予改善生活方式、控制血糖等常规治疗,随机分为 2 组:联合组 42 例,在常规治疗基础上加服依折麦布(商品名:益适纯,进口药品注册证号:H20110326)和阿托伐他汀(商品名:立普妥,进口药品注册证号:H20070311)各 10 mg/d;他汀组 48 例,在常规治疗基础上加服阿托伐他汀 20 mg/d。两组患者均连续用药 12 周,治疗期间未服用保肝药及干扰血脂代谢的药物。

1.2.2 观察指标

治疗前及治疗 12 周后,所有患者均空腹取肘静脉血,检测 ApoB、ApoA1、总胆固醇(TC)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FPG)、HbA1c、血肌酐(Scr)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及肌酸激酶(CK)水平。应用 Olympus AU2700 全自动生化分析仪检测。

1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组治疗前后比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料用例数(构成比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料

治疗前 2 组患者的年龄、性别、BMI、血压、吸烟及既往病史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

2.2 治疗前后 ApoB/ApoA1 及血脂谱变化

治疗前 2 组 ApoB/ApoA1、TC、LDL-C、HDL-C、TG 水平均无差异($P > 0.05$)。治疗 12 周后,两组 LDL-C、TC、TG 均较治疗前降低(P 均 < 0.01),且联合组较他汀组下降更明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$);2

组 HDL-C 均较治疗前升高,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 周后,联合组 ApoB/ApoA1 值由治疗前的 0.91 ± 0.25 下降到 0.66 ± 0.20 ($P < 0.01$),而他汀组治疗前后 ApoB/ApoA1 值无明显变化($P > 0.05$,表 2)。

2.3 治疗前后血糖变化

治疗 12 周后,2 组空腹血糖及糖化血红蛋白水平与治疗前相比均无明显变化($P > 0.05$),治疗前后组间差异亦无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

表 2 两组患者治疗前后 ApoB/ApoA1 及血脂谱变化

指标	联合组(n=42)	他汀组(n=48)	P 值
ApoB/ApoA1			
治疗前	0.91 ± 0.25	0.86 ± 0.21	0.31
治疗后	0.66 ± 0.20	0.79 ± 0.17	< 0.01
P 值	< 0.01	0.08	
ApoA1(g/L)			
治疗前	1.03 ± 0.25	1.02 ± 0.23	0.84
治疗后	1.16 ± 0.27	1.10 ± 0.21	0.24
P 值	0.02	0.08	
ApoB(g/L)			
治疗前	0.95 ± 0.23	0.90 ± 0.18	0.25
治疗后	0.77 ± 0.19	0.86 ± 0.22	0.04
P 值	< 0.01	0.33	
TC(mmol/L)			
治疗前	5.73 ± 1.02	5.68 ± 0.84	0.79
治疗后	3.64 ± 0.79	4.02 ± 0.93	0.04
P 值	< 0.01	< 0.01	
LDL-C(mmol/L)			
治疗前	3.37 ± 0.71	3.41 ± 0.79	0.80
治疗后	2.01 ± 0.53	2.28 ± 0.62	0.03
P 值	< 0.01	< 0.01	
HDL-C(mmol/L)			
治疗前	0.95 ± 0.21	0.98 ± 0.26	0.55
治疗后	1.13 ± 0.18	1.08 ± 0.22	0.25
P 值	< 0.01	0.04	
TG(mmol/L)			
治疗前	2.27 ± 0.63	2.19 ± 0.57	0.53
治疗后	1.42 ± 0.52	1.65 ± 0.49	0.03
P 值	< 0.01	< 0.01	

表 1 两组患者的一般资料

指标	联合组(n=42)	他汀组(n=48)	P 值
年龄(岁)	56.2 ± 10.8	54.7 ± 12.2	0.54
男[n(%)]	23(54.8)	28(58.3)	0.73
BMI(kg/m ²)	25.1 ± 4.5	24.8 ± 3.7	0.73
收缩压(mmHg)	132.1 ± 13.8	130.7 ± 14.6	0.64
舒张压(mmHg)	80.2 ± 10.0	78.9 ± 8.6	0.51
吸烟 [n(%)]	6(14.3)	5(10.4)	0.58
高血压病 [n(%)]	23(54.8)	25(52.1)	0.80
冠心病 [n(%)]	5(11.9)	7(14.6)	0.71
脑血管病 [n(%)]	2(4.8)	1(2.1)	0.91

表 3 两组患者治疗前后血糖变化

指标	联合组(n=42)	他汀组(n=48)	P 值
FBG(mmol/L)			
治疗前	7.02 ± 1.03	6.98 ± 0.97	0.85
治疗后	6.85 ± 0.89	6.90 ± 0.84	0.78
P 值	0.42	0.67	
HbA1c(%)			
治疗前	6.62 ± 0.81	6.57 ± 0.74	0.76
治疗后	6.53 ± 0.76	6.59 ± 0.68	0.69
P 值	0.60	0.89	

2.4 不良反应观察

治疗12周后,2组Scr、ALT、AST及CK水平均无异常升高,与治疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗过程中,2组均无因不良反应退出研究或停药患者,未发生肌痛、横纹肌溶解、肝肾功能损害及其他严重不良反应(表4)。

表4 两组患者治疗前后血肌酐及酶学变化

指标	联合组(n=42)	他汀组(n=48)	P值
Scr($\mu\text{mol/L}$)			
治疗前	76.2 \pm 16.3	80.4 \pm 14.7	0.20
治疗后	78.6 \pm 18.1	82.1 \pm 17.5	0.35
P值	0.52	0.61	
ALT(U/L)			
治疗前	23.0 \pm 6.7	22.5 \pm 7.4	0.74
治疗后	24.3 \pm 7.8	23.4 \pm 6.9	0.56
P值	0.38	0.57	
AST(U/L)			
治疗前	24.7 \pm 6.5	25.3 \pm 7.6	0.69
治疗后	25.1 \pm 8.1	26.0 \pm 6.8	0.57
P值	0.80	0.64	
CK(U/L)			
治疗前	103.7 \pm 38.5	96.3 \pm 45.4	0.41
治疗后	110.5 \pm 47.1	105.9 \pm 53.8	0.67
P值	0.47	0.35	

3 讨论

2型糖尿病患者的脂代谢异常与胰岛素抵抗、腹型肥胖等代谢综合因素有关,且以混合型血脂紊乱多见,其特征性的血脂谱包括:TG升高,HDL-C降低,小而密的LDL颗粒(small dense low-density lipoprotein, sLDL)增多,这3种血脂异常共同存在,发生心血管疾病的危险性明显增加,称为致动脉粥样硬化性血脂异常^[7]。经目前标准治疗,在LDL-C、血糖、血压等传统危险因素得到控制后,2型糖尿病患者的心血管残留风险主要与致动脉粥样硬化性血脂异常有关^[8-9]。因此,在使用他汀类药物降低LDL-C同时,对2型糖尿病患者的其他血脂谱异常进行全面干预,有望最大程度地降低心血管风险。大量研究也已证实,血浆脂蛋白组份较脂蛋白胆固醇含量更能说明与动脉粥样硬化的关系^[10-12]。载脂蛋白是血浆脂蛋白颗粒中的蛋白质部分,与脂蛋白相关性较好。每个低密度脂蛋白(LDL)、中间密度脂蛋白(IDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)和脂蛋白a[Lp(a)]颗粒中均含有一分子ApoB,大约90%的ApoB分布在LDL中,ApoB反映了致动脉粥样硬化脂蛋白的总体数量,其血清浓度升高与冠心病发生危险

性呈明显正相关;ApoA1是HDL的主要载脂蛋白,其血清浓度反映了HDL的数量,与冠心病发生危险性呈负相关^[13]。ApoB/ApoA1反映了致动脉粥样硬化脂蛋白和抗动脉粥样硬化脂蛋白的总体平衡效应,对心血管疾病风险的预测优于LDL-C、HDL-C、TC、TG等任一项常规脂质参数及其比值^[5-6,14-15],且采用标准化检测,简便经济,亦可在非空腹条件下进行,是2型糖尿病血脂异常良好的干预靶点。

他汀类药物是目前临床调脂治疗的首选。然而临床实践中发现,相当多的患者应用初始剂量的他汀不能实现血脂全面达标,即使剂量加倍,疗效仅增加约6%,而肝毒性、肌毒性等不良反应却显著增加,且中国人群不良反应发生率为欧美国家的8倍。此外,Cederberg等^[16]研究显示,他汀类药物治疗使2型糖尿病发生风险增加,且呈剂量依赖性相关。因此,他汀类药物在中国2型糖尿病患者中的合理应用仍有待探索。依折麦布是一种新型胆固醇吸收抑制剂,可选择性抑制小肠黏膜刷状缘的一种特殊转运蛋白NPC1L1的活性,从而有效减少肠道内胆固醇的吸收,降低血浆胆固醇水平以及肝脏胆固醇储量。单独应用依折麦布可使LDL-C降低17%~23%,TC降低15%以上,并对ApoB、HDL-C、TG以及C反应蛋白产生有益影响,不良反应发生率与安慰剂相似^[17]。国内外多项研究已证实,依折麦布与小剂量他汀联合治疗,可以更为有效地降低LDL-C与TC水平,而不增加不良反应事件,疗效优于将他汀剂量翻倍^[18],本研究在2型糖尿病患者中也证实了这一点。除了协同降胆固醇作用,本研究还发现,依折麦布与小剂量阿托伐他汀联用,能对2型糖尿病患者不同的血脂成分调节,实现LDL-C、TC、TG和HDL-C等的全面达标,同时不影响糖代谢,与国内外报道相一致^[19-20]。在本研究中,依折麦布与小剂量阿托伐他汀联合治疗12周后,2型糖尿病患者ApoB/ApoA1值较治疗前显著降低,而加倍剂量阿托伐他汀单药治疗却无此效应,提示联合治疗可能较增加他汀剂量更有效降低心血管疾病风险。此外,联合用药的日治疗费用远低于他汀加量治疗,更具医药经济价值。

[参考文献]

- [1] Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies[J]. Lancet, 2010, 375(9733): 2215-2222

- [2] Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS; 23)[J]. *BMJ*, 1998, 316(7134): 823-828
- [3] Ji L, Hu D, Pan C, et al. Primacy of the 3B approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients[J]. *Am J Med*, 2013, 126(10): 925e11-22
- [4] Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(10 Suppl): 1K-34K
- [5] Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence[J]. *J Intern Med*, 2006, 259(5): 493-519
- [6] Camevale Schianca GP, Pedrazzoli R, Onolfo S, et al. ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21(6): 406-411
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并血脂异常防治专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(9): 700-703
- [8] Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(9): 943-949
- [9] Liberopoulos EN, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. Management of high triglycerides: what non-specialists in lipids need to know[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2005, 46(4): 268-272
- [10] 朱 敖, 吕 荣, 沈 昊, 等. 血清氧化型低密度脂蛋白水平对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的诊断价值 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(10): 1397-1400
- [11] Toth PP, Grabner M, Punekar RS, et al. Cardiovascular risk in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol and particle targets[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 585-591
- [12] Mora S, Glynn RJ, Ridker PM. High-density lipoprotein cholesterol, size, particle number, and residual vascular risk after potent statin therapy [J]. *Circulation*, 2013, 128(11): 1189-1197
- [13] Andrikoula M, McDowell IF. The contribution of ApoB and ApoA1 measurements to cardiovascular risk assessment[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(4): 271-278
- [14] Johansson L, Schmidt C. Increased apoB/apoA-I ratio is predictive of peripheral arterial disease in initially healthy 58-year-old men during 8.9 years of follow-up [J]. *Angiology*, 2009, 60(5): 539-545
- [15] McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study[J]. *Lancet*, 2008, 372(9634): 224-233
- [16] Cederberg H, Stanđková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(5): 1109-1117
- [17] Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(10): 1092-1097
- [18] Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial[J]. *Circulation*, 2003, 107(19): 2409-2415
- [19] Kishimoto M, Sugiyama T, Osame K, et al. Efficacy of ezetimibe as monotherapy or combination therapy in hypercholesterolemic patients with and without diabetes[J]. *J Med Invest*, 2011, 58(1-2): 86-94
- [20] Saito I, Azuma K, Kakikawa T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of ezetimibe on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia[J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14: 40

[收稿日期] 2016-02-13